

(C) WPI / DERWENT

AN - 1996-146879 [15]

AP - JP19940192887 19940725

CPY - FUJI-N

- KURE

- SANY

DC - A96 B07

DR - 0446-S 0446-U 1278-U 1376-U 1541-U 1563-U 1748-U 1949-U 1966-U 2020-U

FS - CPI

IC - A61K9/48

MC - A12-V01 A12-W05 B04-C02A B10-C04E B12-M11C

M1 - [11] H1 H103 H181 K0 L5 L543 M210 M211 M212 M262 M273 M281 M282 M311
M321 M340 M381 M391 M416 M423 M430 M782 M903 M904 Q110 R031 V743;
R23057-M R23057-Q- [12] H7 H714 H721 J0 J011 J1 J171 M210 M212 M262 M281 M320 M416 M423
M430 M782 M903 M904 M910 Q110 R031 V743; R00446-M R00446-Q; 0446-S
0446-U- [13] H4 H401 H481 H5 H521 H8 M210 M211 M272 M281 M313 M321 M331 M332
M342 M383 M391 M423 M430 M782 M903 M904 Q110 R031 V713; R06563-MM2 - [01] A212 A960 C710 J0 J011 J1 J171 M225 M231 M262 M281 M320 M411 M430
M510 M520 M530 M540 M620 M630 M782 M903 M904 M910 Q110 R031; R01376-M;
1376-U- [02] A220 A960 C710 J0 J011 J1 J171 M225 M231 M262 M281 M320 M411 M430
M510 M520 M530 M540 M620 M630 M782 M903 M904 M910 Q110 R031; R01563-M;
1563-U- [03] A212 A313 A940 B114 B701 B712 B720 B831 C108 C802 C803 C804 C805
C807 M411 M430 M782 M903 M904 Q110 R031; R19974-M- [04] A313 A940 B114 B701 B712 B720 B831 C101 C108 C802 C804 C805 C807
M411 M430 M782 M903 M904 Q110 R031; R03126-M- [05] A313 A940 C101 C108 C550 C730 C801 C802 C804 C805 C807 M411 M430
M782 M903 M904 M910 Q110 R031; R02020-M; 2020-U- [06] A422 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M430
M782 M903 M904 M910 Q110 R031; R01966-M; 1966-U- [07] A212 A313 A940 C101 C106 C108 C530 C550 C730 C801 C802 C805 C807
M411 M430 M782 M903 M904 Q110 R031; R16205-M- [08] A313 A940 B114 B701 B712 B720 B831 C108 C802 C803 C804 C805 C807
M411 M430 M782 M903 M904 M910 Q110 R031; R01949-M; 1949-U- [09] A220 A940 B115 B701 B713 B720 B815 B831 C101 C108 C802 C804 C805
C807 M411 M430 M782 M903 M904 M910 Q110 R031; R01748-M; 1748-U- [10] A220 A940 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C803 C805 C807 M411 M430
M782 M903 M904 M910 Q110 R031; R01278-M; 1278-U- [14] A212 A940 B114 B701 B712 B720 B831 C108 C802 C803 C804 C805 C807
M411 M430 M782 M903 M904 M910 Q110 R031; R01541-M; 1541-U

M6 - [15] M903 Q110 R031 R112 R307

PA - (FUJI-N) FUJI CAPSULE KK

- (KURE) KUREHA CHEM IND CO LTD

- (SANY) SANKYO CO LTD

PN - JP8034727 A 19960206 DW199615 A61K9/48 006pp

PR - JP19940192887 19940725

XA - C1996-045970

XIC - A61K-009/48

AB - J08034727 Soft capsules are coated with a compsn. comprising (1) film forming substance(s), partic. at least of cellulose derivs., acrylic acid copolymers, polyvinyl acetal diethylamino acetate, pullulan and shellac, and (2) mixts. of at least 1 inorganic substance and metal salt of organic acid, synthetic Al silicate, synthetic hydrotalcite, TiO₂, dried Al(OH)₃ gel, talc, pptd. CaCO₃, bentonite, Mg aluminate metasilicate, CaHPO₄, Ca stearate and Mg stearate. Each component is

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

contained in the compsn. in an amt. of 0.03-0.5 wt.%, partic. at wt. ratios of (1):(2) = 1:0.02-5. The capsules are opt. further coated with (3) at least 1 additive for medicines of starch, dextrin, solid fats, solid fatty acids, higher alcohols, fatty acid esters, inorganic substances, sodium cross calmerose and metal salts of organic acids.

- (1) and (2) are pref. coated in an amt. of 0.03-0.5 (0.05-0.1)wt.%. (3) are used in an amt. of 0.005-0.5 (0.005-0.1)wt.%.
- USE/ADVANTAGE - Adhesion between capsules and their surrounding materials is prevented. The capsules may be stored for a long period without adhesion.
- In an example, oval shaped soft capsules were coated with 0.08 wt.% hydroxypropylmethylcellulose and 0.08 wt.% light anhydrous silicic acid and further coated with 0.01 wt.% Ca stearate. The obtd. capsules were stably stored in a glass bottle without adhesion for 4 weeks.(Dwg.0/0)

CN - R01376-M R01563-M R19974-M R03126-M R02020-M R01966-M R16205-M R01949-M R01748-M R01278-M R23057-M R23057-Q R00446-M R00446-Q R06563-M R01541-M

DRL - 1376-U 1563-U 2020-U 1966-U 1949-U 1748-U 1278-U 0446-S 0446-U 1541-U
IW - COATING SOFT CAPSULE PREVENT ADHESIVE COATING COMPOSITION COMPRISE FILM FORMING SUBSTANCE INORGANIC SUBSTANCE METAL SALT
IKW - COATING SOFT CAPSULE PREVENT ADHESIVE COATING COMPOSITION COMPRISE FILM FORMING SUBSTANCE INORGANIC SUBSTANCE METAL SALT

NC - 001

OPD - 1994-07-25

ORD - 1996-02-06

PAW - (FUJI-N) FUJI CAPSULE KK

- (KURE) KUREHA CHEM IND CO LTD
- (SANY) SANKYO CO LTD

TI - Coated soft capsules preventing adhesion - are coated with compsn. comprising film forming substance and inorganic substance and/or metal salt

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-34727

(43) 公開日 平成8年(1996)2月6日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 9/48

E

審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平6-192887

(22) 出願日 平成6年(1994)7月25日

(71) 出願人 000001100

呉羽化学工業株式会社

東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(71) 出願人 391010976

富士カプセル株式会社

静岡県富士宮市大中里1035番地

(72) 発明者 千葉 忠彦

埼玉県与野市下落合六丁目2番6号

(74) 代理人 弁理士 岡田 数彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 被覆軟カプセル

(57) 【要約】

【目的】 軟カプセル同志の付着防止効果に優れ且つ被覆層の剥離や陥没が起こらない被覆軟カプセルを提供する。

【構成】 皮膜表面を被覆して成る被覆軟カプセルであつて、被覆剤が医薬品添加物として許容されたフィルム形成物質(第1成分)と医薬品添加物として許容された無機物質または有機酸金属塩(第2成分)との混合物にて形成され、かつ、皮膜当たりの第1成分および第2成分の割合がそれぞれ0.03~0.5重量%である。

SECRET 1/11/2005

THIS PAGE BLANK (USPTO)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 皮膜表面を被覆して成る被覆軟カプセルであって、被覆剤が医薬品添加物として許容されたフィルム形成物質（第1成分）と医薬品添加物として許容された無機物質または有機酸金属塩（第2成分）との混合物にて形成され、かつ、皮膜当たりの第1成分および第2成分の割合がそれぞれ0.03～0.5重量%であることを特徴とする被覆軟カプセル。

【請求項2】 第2成分の使用量が、第1成分の使用量の0.02～5倍量の範囲である請求項1に記載の被覆軟カプセル。

【請求項3】 第1成分が、セルロース誘導体、アクリル酸系共重合体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセレート、プルラン及びセラックから成る群から選択した1種または2種以上である請求項1又は2に記載の被覆軟カプセル。

【請求項4】 第2成分が、カオリン、含水二酸化珪素、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、タルク、沈降炭酸カルシウム、ベントナイト、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、磷酸水素カルシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムから成る群から選択した1種または2種以上である請求項1～3の何れかに記載の被覆軟カプセル。

【請求項5】 第1成分と第2成分との混合物の被覆層の表面に滑沢剤として使用される医薬添加剤（第3成分）を物理的に付着して成る請求項1～4の何れかに記載の被覆軟カプセル。

【請求項6】 第3成分が、デンプン、デキストリン、固形脂肪、固形脂肪酸、高級アルコール、脂肪酸エステル、無機物質、クロスカルメロースナトリウム及び有機酸金属塩から成る群から選択した1種又は2種以上である請求項5に記載の被覆軟カプセル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、被覆軟カプセルに関するものであり、詳しくは、カプセル同志の付着を防止するために特定の被覆剤で皮膜表面を被覆して成る被覆軟カプセルであって、被覆層の剥離や陥没が防止され、付着防止効果に優れた被覆軟カプセルに関するものである。

【0002】

【従来の技術】 軟カプセルは、ゼラチンを主成分とする皮膜材料にて形成され、医薬品や健康食品などを充填した軟カプセル剤は広く使用されるに至っている。ところで、軟カプセルは、夏期や梅雨期の様な高温多湿の条件下に保存した場合、皮膜材料が容易に軟化し、軟カプセル同志が付着するという欠点がある。

【0003】 軟カプセルの付着防止法は、従来より種々提案されているが、カプセル皮膜材料に付着防止成分を

配合する方法とフィルム形成物質でカプセル皮膜表面を被覆する方法とに大別される。前者の付着防止法は、付着防止成分とカプセルの充填物との相互作用の問題があるため汎用性に欠けるのに対し、後者の付着防止法は、斯かる欠点がなく推奨される方法である。

【0004】 そして、上記のフィルム形成物質としては、具体的には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（特公昭49-11047号公報）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（特開昭53-133625号公報）等が知られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、フィルム形成物質でカプセル皮膜表面を被覆する従来の方法においては、軟カプセル同志の付着を十分に防止するために厚く被覆する必要があるが、厚く被覆した場合には被覆層の剥離や陥没が惹起されて商品価値が損なわれる。本発明は、斯かる実情に鑑みなされたものであり、その目的は、軟カプセル同志の付着防止効果に優れ且つ被覆層の剥離や陥没が起こらない被覆軟カプセルを提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、上記の目的を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、医薬品添加物として許容されたある種の成分を特定量使用した混合物から成る被覆剤により、上記の目的を容易に達成し得るとの知見を得た。本発明は、斯かる知見を基に完成されたものであり、その要旨は、皮膜表面を被覆して成る被覆軟カプセルであって、被覆剤が医薬品添加物として許容されたフィルム形成物質（第1成分）と医薬品添加物として許容された無機物質または有機酸金属塩（第2成分）との混合物にて形成され、かつ、皮膜当たりの第1成分および第2成分の割合がそれぞれ0.03～0.5重量%であることを特徴とする被覆軟カプセルに存する。

【0007】 以下、本発明を詳細に説明する。本発明において、軟カプセルとしては、従来公知の種々の軟カプセルを使用することが出来、形状、大きさ、皮膜処方、製造方法は問わない。形状としては、ラウンド型（球型）、オーバル型、オブロン型、チューブ型、坐剤型、セルフカット型、二連型、角型、ハート型などが挙げられ、大きさは、通常、内容物重量として約1mg～約10gの範囲とされる。

【0008】 皮膜材料としては、ゼラチンに適当な可塑剤を添加したものが使用され、可塑剤としては、例えば、グリセリン、ポリビニルアルコール、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール類、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。また、皮膜には、必要に応じ、着色剤、防腐剤、芳香剤、矯味剤、矯臭剤などを添加することも出来る。製造方法としては、例えば、平板法、ロータリーダイ法、シームレス法などが適宜採

SECRET
1/11/2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

用される。

【0009】本発明で使用するフィルム形成物質は、フィルム形成能を有し且つ医薬品添加物として許容された物質であれば、特に制限されない。具体的には、セルロース誘導体、アクリル酸系共重合体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、プルラン、セラック等が挙げられる。これらは、単独で使用する他、混合物として使用することが出来る。好ましいフィルム形成物質は、セルロース誘導体とアクリル酸系共重合体であり、特に好ましいフィルム形成物質は、セルロース誘導体である。

【0010】セルロース誘導体としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、エチルセルロース (EC)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、メチルヒドロキシエチルセルロース (MHEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC)、酢酸フタル酸セルロース (CAP) 等が挙げられる。そして、HPMC及びHPMCPとしては、具体的には、日本薬局方で定めるHPMC2910、HPMC2208、HPMC2906、HPMCP200731、HPMCP220824等が挙げられる。

【0011】上記のセルロース誘導体の中では、HPMC2910、EC、HPC、HPMCP200731、HPMCP220824、HPMCAS、CMEC及びCAPが好ましく、特に、HPMC2910、EC及びHPCが好ましい。

【0012】アクリル酸系共重合体としては、アミノアルキルメタアクリレート (AAMA) コポリマーE、AAMAコポリマーRS、メタアクリル酸 (MA) コポリマーL、MAコポリマーS、MAコポリマーLD、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体乳濁液などが挙げられる。これらのアクリル酸系共重合体の中では、AAMAコポリマーE、MAコポリマーL、MAコポリマーS及びMAコポリマーLDが好ましく、特に、AAMAコポリマーEが好ましい。一方、セラックとしては、精製セラック及び白色セラックの何れであってもよい。

【0013】本発明で使用する医薬添加物として許容された無機物質としては、例えば、カオリン、含水二酸化珪素、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、タルク、沈降炭酸カルシウム、ベントナイト、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム等が挙げられ、医薬添加物として許容された有機酸金属塩としては、例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムの様な有機酸アルカリ土類金属塩が挙

げられる。これらの無機物質と有機酸金属塩は、それぞれ、単独で使用する他、混合物として使用することが出来る、また、無機物質と有機酸金属塩とを併用することも出来る。

【0014】好ましい物質は、カオリン、含水二酸化珪素、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、タルク、沈降炭酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムである。より好ましい物質は、カオリン、含水二酸化珪素、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムである。

【0015】本発明の被覆軟カプセルは、上記のフィルム形成物質 (第1成分) と医薬品添加物として許容された無機物質または有機酸金属塩 (第2成分) との混合物から成る被覆剤で皮膜表面を被覆して成る被覆軟カプセルである。そして、本発明においては、カプセル皮膜当たり (剤皮重量当たり) の第1成分および第2成分の割合がそれぞれ0.03~0.5重量%であることが重要である。第1成分および第2成分の好ましい割合は、0.04~0.3重量%、更に好ましい割合は、0.05~0.2重量%、特に好ましい割合は、0.05~0.1重量%である。これらの値は、第1成分または第2成分が2種以上の物質から成る場合は、各物質についての値を示す。そして、第2成分の使用量は、第1成分の使用量の0.02~5倍量の範囲が好ましく、特に、0.03~3倍量の範囲が好ましい。

【0016】第1成分の割合が0.03重量%未満の場合は、第2成分を併用していても、カプセル同志の付着防止効果が不十分であり、0.5重量%を超える場合は、カプセル皮膜表面からの被覆層 (フィルム層) の剥離や陥没が認められる。第2成分の割合が0.03重量%未満の場合は、第1成分を併用していても、カプセル同志の付着防止効果が不十分であり、0.5重量%を超える場合は、カプセル皮膜表面からの被覆層 (フィルム層) の剥離や陥没が認められる。

【0017】なお、本発明で使用する被覆剤には、必要に応じ、カプセル皮膜表面の通常の被覆において使用される可塑剤や他の添加物を含有させることも出来る。斯かる添加物としては、マクロゴール類、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ヒマシ油、クエン酸トリエチル、トリアセチン等が挙げられ、これらは、本発明の上記の効果を損なわない範囲の量で使用される。

【0018】カプセル皮膜表面の被覆は、通常の方法を採用して行うことが出来る。例えば、水または水/エタノールの混液に第1成分および第2成分の必要量を分散させ、得られた分散液を軟カプセルにスプレーする方法を採用することが出来る。スプレーは、パン型コータ

SECRET 1/11/00

THIS PAGE BLANK (USPTO)

一、流動層コーター、通気式乾燥コーター（ハイコーター）、水平型コーター等を使用して行われる。

【0019】本発明においては、被覆層の剥離や陥没を一層完全に防止するため、第1成分と第2成分との混合物の被覆層の表面に滑沢剤として使用される医薬添加剤（第3成分）を物理的に付着することが好ましい。第3成分としては、デンプン、デキストリン、固形脂肪、固形脂肪酸、高級アルコール、脂肪酸エステル、無機物質、クロスカルメロースナトリウム、有機酸金属塩などが挙げられる。これらは、単独で使用する他、混合物として使用することが出来る。

【0020】デンプンの具体例としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等が挙げられ、固形脂肪の具体例としては、硬化油、ハードファット等が挙げられ、硬化油の具体例としては、水添脂肪酸トリグリセリド、水添牛脂脂肪酸トリグリセリド、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、硬化大豆油、硬化トウモロコシ油、合成脂肪酸トリグリセリド等が挙げられ、固形脂肪酸の具体例としては、パルミチン酸、ステアリン酸などが挙げられ、高級アルコールの具体例としては、ステアリルアルコール、セタノール、セトステアリルアルコール等が挙げられ、脂肪酸エステルの具体例としては、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。無機物質の具体例としては、タルク、含水二酸化珪素、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、磷酸水素カルシウム等が挙げられ、有機酸金属塩の具体例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等が挙げられる。

【0021】第3成分として、上記の中では、固形脂肪、脂肪酸エステル、固形脂肪酸、無機物質または有機酸金属塩が好ましく、更には、硬化油、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、パルミチン酸、ステアリン酸、タルク、珪酸類、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸マグネシウムが好ましく、一層更には、硬化ヒマシ油、タルク、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸マグネシウムが好ましく、特に、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸マグネシウムが好ましい。

【0022】第3成分の使用量は、カプセル皮膜当たり（剤皮重量当たり）、通常0.005～0.5重量%、好ましくは0.005～0.1重量%の範囲とされる。斯かる使用量の調整は、第1成分と第2成分との混合物の被覆層を設けた被覆軟カプセルの表面に0.1重量%を超える量の第3成分を物理的な付着方法（例えばまぶし方法）で付着させた後、ポリッシングマシンで過剰量を除去する方法によって行うことも出来る。そして、まぶし方法は、例えば、パン型コーターに被覆軟カプセルを入れ、第3成分（滑沢剤）を加えて攪拌することに

より行われる。

【0023】また、本発明の好ましい態様においては、軟カプセルの表面にセルロース誘導体および珪酸化合物から成るフィルム形成物質を被覆した後、更に、滑沢剤として使用出来る医薬添加剤を物理的に付着する。この場合、セルロース誘導体としては、好ましくはHPMC類、特に好ましくはHPMC2910が使用され、珪酸化合物としては、好ましくは、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム又はメタ珪酸アルミン酸マグネシウム、特に好ましくは軽質無水珪酸が使用される。滑沢剤として使用出来る医薬添加剤としては、好ましくは、固形脂肪、脂肪酸エステル、固形脂肪酸、無機物質または有機酸金属塩、更に好ましくは、硬化油、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、パルミチン酸、ステアリン酸、タルク、珪酸類、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸マグネシウム、一層好ましくは、硬化ヒマシ油、タルク、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸マグネシウム、特に好ましくは、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸マグネシウムが使用される。

【0024】そして、セルロース誘導体および珪酸化合物の使用量は、それぞれ、剤皮重量当たり、0.03～0.5重量%、好ましくは0.04～0.3重量%、更に好ましくは0.05～0.2重量%、特に好ましくは0.05～0.1重量%であり、また、滑沢剤の使用量は、剤皮重量当たり、0.005～0.5重量%、好ましくは0.005～0.1重量%とされる。上記の軟カプセルは、被覆層（フィルム層）の剥離や陥没もなく、例えば、カプセル同志、カプセルと容器、カプセルと包装材料との関係において優れた付着防止効果を有している。

【0025】

【実施例】以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明は、その要旨を超えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。なお、付着防止効果は、次の方法によって評価し、また、被覆層（コーティング層）の剥離・陥没は、付着防止効果の評価法におけるカプセルの保存期間に観察して評価した。

【0026】各処方毎に得られた軟カプセル又は被覆軟カプセルを20個の瓶（容量30ml）にそれぞれ50個入れ、蓋をせずに、20瓶を恒温恒湿器（いすゞ製作所「μ-2002型」）に入れて30℃で75%RHの条件下で保存した。1週間間隔で4週間経過時まで、各サンプルにつき5瓶ずつ取り出し、次の点数（ポイント）法で付着防止効果を評価した。

【0027】瓶に蓋をした後、全体を静かに逆さにした際、全部のカプセルが自由に落下した場合はポイント0とする。一部のカプセルが自由に落下し、一部に付着が認められた場合は、再度、瓶を逆さにし、これによって全カプセルが落下した場合は、ポイント0.5とする。それでも全カプセルが落下しない場合は、机上1cmの

Scanned 1/11/2006

THIS PAGE BLANK (USPTO)

高さから瓶を自由落下させて衝撃試験を行う。

【0028】衝撃試験後、瓶を静かに逆さにした際、全部のカプセルが自由に落下した場合はポイント1とする。全部のカプセルが自由に落下しない場合、更に、衝撃試験を行い、全部のカプセルが自由に落下する様になる迄の衝撃試験の回数をポイントとして数える。10回以上の衝撃試験後もカプセルの一部に付着が認められる場合はポイント20とする。

【0029】実施例1

<軟カプセルの製造> 先ず、次に示す通常のロータリーダイ法に従ってゴマ油を被包した軟カプセルを製造した。すなわち、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン及び精製水を100:30:2:90（重量比）の割合で加熱混合し、皮膜としてのゼラチン液を調製し、得られたゼラチン液を軟カプセル製造機に通してシートにした。次いで、2.5号ラウンド、3号オーバル又は4号オブロングの金型を使用し、充填液であるゴマ油を被包成型し、得られた成型体を約24時間通気乾燥して軟カプセルを得た。

【0030】ラウンド型の軟カプセルは、内容物重量100mg、皮膜重量60mg、オーバル型の軟カプセルは、内容物重量100mg、皮膜重量80mg、オブロング型の軟カプセルは、内容物重量100mg、皮膜重量120mgである。

【0031】<被覆軟カプセルの製造> 次いで、次に示

す方法に従って軟カプセルの被覆を行った。すなわち、日局（日本薬局方の略）HPMC2910（信越化学製「TC-5」）、EC、HPC、AAMAコポリマーE、日局軽質無水珪酸（日本アエロジル社製「アエロジル380」）、含水二酸化珪素、合成珪酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、メタ珪酸アルミニウム、マグネシウム、カオリン又はステアリン酸カルシウムを使用し、表1に示す割合で混合した後、エタノール／水の混液中に分散して被覆用分散液を得た。通気式乾燥コーター（ハイコーター）に軟カプセル2000個を入れ、上記の被覆用分散液をスプレーした。その後、乾燥して被覆軟カプセルを得た。

【0032】表1に上記の各処方得られた被覆軟カプセルの付着防止効果の評価結果を示す。付着防止効果は、付着評価のポイントが1以上になる迄の経過時間（週）とその時のポイントを示した。表中のポイントは、5瓶の測定値の平均値であり、4週においてポイントが1以上にならない場合は4週におけるポイントを示した。また、表1に被覆層の剥離・陥没の有無も併せて示した。なお、比較例処方No. 1～3は被覆を行わない軟カプセル、比較例処方No. 4～9はHPMCで被覆した軟カプセル、実施例処方No. 1～14は本発明の被覆軟カプセルである。

【0033】

【表1】

処方 No.	カプセル 形状	被覆剤処方 (数字は皮膜当たりの重量%)	付着防 止効果	コーティング層の 剥離・陥没
比較例				
1	ラウンド		1W 15.0	
2	オーバル		1W 15.0	
3	オブロング		1W 20.0	
4	ラウンド	HPMC 1.0	4W 0.2	有
5	ラウンド	HPMC 0.5	4W 2.0	無
6	ラウンド	HPMC 0.3	1W 1.5	無
7	ラウンド	HPMC 0.1	1W 3.0	無
8	オーバル	HPMC 1.0	4W 0.5	有
9	オブロング	HPMC 1.0	4W 0.5	有
実施例				
1	ラウンド	HPMC 0.08+軽質無水珪酸 0.08	4W 0.2	無
2	オーバル	HPMC 0.08+軽質無水珪酸 0.08	4W 0.5	無
3	オブロング	HPMC 0.08+軽質無水珪酸 0.08	4W 0.5	無
4	ラウンド	HPMC 0.05+軽質無水珪酸 0.05	4W 0.5	無
5	オーバル	HPMC 0.08+含水二酸化珪素 0.08	4W 0.5	無
6	オーバル	HPMC 0.08+合成珪酸アルミニウム 0.08	4W 0.5	無
7	オーバル	HPMC 0.08+乾燥水酸化アルミニウムゲル 0.08	4W 0.5	無
8	オーバル	HPMC 0.08+メタ珪酸アルミニウム 0.08	4W 0.5	無
9	オーバル	HPMC 0.08+カオリン 0.08	4W 0.8	無
10	オーバル	HPMC 0.08+ステアリン酸カルシウム 0.08	4W 0.8	無

Scanned
1/11/2006

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1 1	オーバル	HPMCP0.08+軽質無水珪酸 0.08	4W	0.8	無
1 2	オーバル	EC 0.08+軽質無水珪酸 0.08	4W	1.0	無
1 3	オーバル	HPC 0.08+軽質無水珪酸 0.08	4W	0.5	無
1 4	オーバル	AAMA コポリマー E 0.08+軽質無水珪酸 0.08	4W	0.5	無

【0034】表1に示す結果から明らかな様に、HPMCのみを1重量%被覆した被覆軟カプセル（比較例処方No. 4、8、及び9）は、付着防止効果は十分であるが、被覆層の剥離・陥没がある。HPMCのみを0.5、0.3又は0.1重量%被覆した被覆軟カプセル（比較例処方No. 5～7）は、被覆層の剥離・陥没はないが、付着防止効果が不十分である。これに対し、本発明の被覆軟カプセル（実施例処方No. 1～14）の付着防止効果も十分であり、被覆層の剥離・陥没もない。

【0035】実施例2

実施例処方No. 2で調製した被覆軟カプセル2000個をパン型コーターに入れ、表2に示す滑沢剤を所定量加え、30分間攪拌することにより、まぶしを実施した。付着防止効果を実施例2と同様にして評価した。更に、滑沢剤の粉が落ちてガラス瓶の内面を覆って白くなるを目やすにして、粉落ちを観察した。表2に結果を示す。表2に示す通り、保存4週間経過時でも、付着防止効果のポイントは0であった。

【0036】

【表2】

処方 No.	滑沢剤処方 (数字は皮膜当たりの重量%)	付着防 止効果	粉落ち
1 5	ステアリン 酸カルシウム 0.01	4w 0.0	無
1 6	タルク 0.01	4w 0.0	無
1 7	ステアリン 酸カルシウム 0.04	4w 0.0	無
1 8	タルク 0.04	4w 0.0	無
1 9	硬化ヒマシ 油 0.08 +タルク 0.01	4w 0.0	無

【0037】

【発明の効果】以上説明した本発明の被覆軟カプセルは、高温多湿の保存条件下でも、カプセル同志の付着が

起こらず、被覆剤の剥離・陥没もない商品価値の高い有用な軟カプセルである。

フロントページの続き

(72)発明者 瀬田 康生
東京都江戸川区北小岩一丁目4番6号

(72)発明者 鈴木 直人
静岡県富士市伝法7-37
(72)発明者 柏木 尊紀
静岡県富士宮市大岩1562-2

Journal of Management Education

THIS PAGE BLANK (USPTO)